

# Media Medika Muda

Copyright©2018 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 3, Nomor 2

ARTIKEL ASLI

Mei – Agustus 2018



## HUBUNGAN KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE* DENGAN PARAMETER ERITROSIT Studi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis

Emi Setianingsih<sup>1)</sup>, Meita Hendrianingtyas<sup>2)</sup>, Dwi Retnoningrum<sup>2)</sup>

*CORRELATION OF THYROID STIMULATING HORMONE AND ERYTHROCYTE PARAMETERS  
Study on Chronic Kidney Disease with hemodialysis patients*

### ABSTRACT

**Background:** Anemia is the most common clinical manifestation in patients CKD with hemodialysis. Relative of erythropoietin (EPO) produced in the kidneys result in anemia on CKD. Decrease of EPO level result in disturbances of erythropoiesis. Chronic renal failure associated with multiple organ co-morbidities, including thyroid dysfunction. Dysfunction of the thyroid hormone can affect the erythrocyte parameters (MCV, MCH, MCHC, and RDW). The aim of this study to determined correlation between TSH and erythrocyte parameters on CKD with hemodialysis.

**Methods:** This cross sectional study was conducted on 30 chronic kidney disease with hemodialysis patients in RSUP Dr. Kariadi Semarang from August – September 2017. Erythrocyte parameters was measured by hematology analyzer, TSH level was measured by ELISA method. The Spearman test applied to analysed this data.

**Results:** There was increase of TSH level in 6 (20%) CKD patient with hemodialysis. No correlation of TSH level and MCV ( $p=0.927$ ), TSH and MCH ( $p=0.958$ ), TSH and MCHC ( $p=0.990$ ), and also TSH and RDW ( $p=0.645$ ). This variation with current study might be due to the different of dietary and pharmacological treatment

**Conclusion:** There were no correlation of TSH with erythrocyte parameters in this study. Further research is needed with abnormal levels of TSH. Further research is needed with regard to diet and patients therapy.

**Keywords:** TSH, MCV, MCH, MCHC, RDW, CKD with hemodialysis

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Anemia merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dengan hemodialisis. Penyebab utama anemia pada PGK adalah defisiensi dari eritropoietin (EPO) yang diproduksi di ginjal. Penurunan kadar EPO menyebabkan gangguan eritropoiesis, sehingga produksi eritrosit menurun. Kondisi kronis pada PGK sering dihubungkan dengan penyakit komorbid pada beberapa organ, diantaranya disfungsi tiroid. Disfungsi hormon tiroid juga dapat mempengaruhi parameter eritrosit yang meliputi MCV, MCH, MCHC, dan RDW. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan TSH dan parameter eritrosit pada penyakit ginjal kronik dengan hemodialisis.

**Metode:** Penelitian belah lintang pada 30 pasien PGK dengan hemodialisis di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama Agustus – September 2017. Pemeriksaan Parameter eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC dan RDW) dengan *hematology analyzer*. TSH diperiksa dengan metoda ELISA. Uji analisis dengan Korelasi *Spearman*.

**Hasil:** Terdapat peningkatan kadar TSH pada 6 (20%) pasien PGK dengan hemodialisis. Tidak terdapat hubungan antara TSH dengan MCV ( $p=0,927$ ), MCH ( $p=0,958$ ), MCHC ( $p=0,990$ ) dan RDW ( $p=0,645$ ). Variasi pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh terapi, diet pasien sebelum pemeriksaan.

**Simpulan:** Tidak terdapat hubungan antara TSH dengan parameter Eritrosit dan RDW pada penelitian ini. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan diet dan terapi pasien.

**Kata kunci:** TSH, MCV, MCH, MCHC, RDW, PGK dengan hemodialisis

<sup>1)</sup> Residen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2)</sup> Staf Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah sindrom klinis yang disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal secara perlahan-lahan dan progresif dalam waktu 3 bulan atau lebih, dan umumnya berakhir dengan gagal ginjal.<sup>1-6</sup> Gagal ginjal pada suatu derajat tertentu memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal yang *irreversible*, dan apabila tidak dilakukan terapi pengganti seperti dialisis atau transplantasi ginjal dapat menyebabkan kematian. Transplantasi atau HD digunakan sebagai terapi pengganti untuk menggantikan fungsi ginjal yang memburuk.<sup>7</sup>

Data prevalensi di Indonesia tentang penderita penyakit ginjal kronis khususnya dengan hemodialisis hingga kini belum ada yang akurat karena belum ada sistem atau pusat pendataan. Tetapi diperkirakan, bahwa jumlah penderita penyakit ginjal kronis di Indonesia semakin meningkat. Jumlah pasien PGK meningkat, sebanding dengan peningkatan jumlah populasi usia lanjut, pasien hipertensi dan diabetes. Menurut *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK penyebab kematian ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010.<sup>8</sup> Data *United State Renal Data System* (USRDS) menunjukkan bahwa jumlah gagal ginjal terminal (GGT) yang menjalani dialysis di Amerika Serikat pada akhir tahun 1991 terdapat 142.488 pasien dialisis. Sebanyak 90% dari populasi tersebut menjalani terapi hemodialisis. PT Asuransi Kesehatan (ASKES) Indonesia tahun 1999 menanggung sekitar 3000 penderita gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisis.<sup>9</sup>

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah medik, sosial dan ekonomi terutama di negara - negara berkembang yang memiliki sumber - sumber terbatas untuk membiayai perawatan. Di Indonesia, menurut BPJS perawatan penyakit ginjal merupakan pembiayaan terbesar urutan kedua pembiayaan terbesar setelah penyakit jantung.<sup>8</sup>

Salah satu manifestasi klinis PGK adalah anemia. *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) merekomendasikan anemia pada pasien PGK jika kadar hemoglobin <11 gr/dl (hematokrit 33%) pada wanita premenopause dan pasien prepubertas dan <12 gr/dl (hematokrit <37%) pada laki-laki dewasa

dan wanita *post menopause*.<sup>10,11</sup> Anemia akan lebih berat apabila fungsi ginjal menjadi lebih buruk lagi, tetapi apabila penyakit ginjal telah mencapai stadium akhir, anemia relatif akan menetap.

Penyebab utama anemia pada PGK dikarenakan defisiensi relatif dari eritropoetin (EPO). Selain itu banyak faktor penyebab anemia pada pasien PGK, diantaranya umur eritrosit yang memendek, penurunan produksi eritropoetin, anemia karena defisiensi besi dan asam folat, efek toksik uremia, inflamasi akut dan kronik, serta karena perdarahan.<sup>6,10</sup> Eritropoietin adalah hormon pemacu eritropoiesis yang 90% diproduksi di ginjal.<sup>11,12</sup> Produksi EPO dirangsang oleh tekanan Oksigen pada jaringan ginjal. Pada kerusakan ginjal kronik, kadar EPO akan menurun karena kerusakan sirkulasi di ginjal akan mempengaruhi pengiriman Oksigen ke ginjal. Rendahnya EPO membuat eritropoiesis tidak bisa berjalan baik, akibat jumlah sel progenitor untuk proses pembentukan eritrosit menjadi berkurang. Hal ini akan menyebabkan proses proliferasi, diferensiasi dan pembentukan hemoglobin menjadi terganggu.<sup>13,14</sup>

Penyakit ginjal kronis sering dihubungkan dengan penyakit komorbid pada beberapa organ, termasuk diantaranya disfungsi tiroid. Adanya disfungsi dari hormon tiroid dapat mempengaruhi parameter eritrosit yang meliputi MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*), dan RDW (*red cell distribution width*). Hormon tiroid meningkatkan eritropoiesis dengan meningkatkan proliferasi progenitor eritroid imatur dan meningkatkan sekresi eritropoietin. Hormon tiroid meningkatkan *hypoxia inducible factor1* (HIF-1) dan meningkatkan pembentuk eritroid atau progenitor eritroid (BFU-E, CFU-E).<sup>15-17</sup>

PGK mempengaruhi sumbu hipotalamus pituitary thyroid dan metabolisme hormon tiroid. Kondisi hipotiroid subklinis yang sering ditemukan pada pasien PGK disebabkan oleh gangguan dari eksresi TRH. Pada uremia, respons reseptor hipofisis terhadap TRH tumpul menyebabkan penurunan pelepasan TSH. Respon TSH terhadap TRH ditunda karena adanya pembersihan yang menurun dan peningkatan waktu paruh TSH.<sup>18</sup>

Kadar TSH menggambarkan keadaan hipotalamus-hipofisis-tiroid dan digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. TSH merupakan tes yang

penting untuk menentukan fungsi tiroid, dikarenakan hipofisis bekerja dalam kecepatan yang tinggi terhadap kenaikan atau penurunan hormon tiroid. Pemeriksaan TSH sensitif dan dianjurkan sebagai parameter tunggal pertama untuk gangguan fungsi tiroid, bila hasil TSH sensitif normal tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan.<sup>19,20</sup>

Uraian tersebut diatas menjadi dasar peneliti untuk melihat hubungan TSH dengan parameter eritrosit pada pasien PGK dengan hemodialisis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memprediksikan gangguan fungsi tiroid pada pasien PGK dengan hemodialisis.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) dengan parameter eritrosit (MCV, MCH, MCHC dan RDW) pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) dengan Hemodialisis.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan selama periode Agustus – September 2017 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan populasi target pasien yang telah terdiagnosis PGK oleh dokter spesialis penyakit dalam. Penelitian melibatkan 30 pasien terdiri dari 17 orang pria dan 13 orang wanita dan memenuhi kriteria inklusi. *Ethical clearance* no. 563/EC/FK-RSDK/IX/2017 diperoleh dari komite etik penelitian kedokteran dan kesehatan, Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. *Informed concern* tertulis diperoleh dari semua peserta sebelum peserta mengumpulkan sampel darah.

Sampel penelitian ini adalah sebagian atau mewakili populasi yang diteliti yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan parameter eritrosit (MCV, MCH, MCHC dan RDW) dengan menggunakan metode *flow cytometri* pada alat hematologi *analyzer*, sedangkan untuk pemeriksaan kadar TSH menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Data yang diperoleh dilakukan analisis menggunakan *SPSS 15,0 for Windows*. Seluruh data hasil penelitian ditampilkan dalam bentuk karakteristik umum (deskriptif). Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* karena besar sampel kurang dari 50, didapatkan data tidak normal maka

digunakan uji hubungan *Spearman*. Analisis statistik diolah menggunakan program komputer, nilai *p* bermakna apabila  $<0,05$  dan interval kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan data pasien terhadap pasien PGK dengan hemodialisis di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang terkumpul selama periode Agustus – September 2017 didapatkan 30 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Mean $\pm$ SD	Median (Min – Maks)
Umur (tahun)	43,07 $\pm$ 10,61	47,5 (15 ; 57)
TSH (mU/L)	2,58 $\pm$ 1,92	1,94 (0,47 ; 6,53)
MCV (fl)	87,16 $\pm$ 5,64	88,45 (73 ; 94,7)
MCH (pg)	28,65 $\pm$ 2,22	28,7 (23,3 ; 32,5)
MCHC (%)	32,88 $\pm$ 1,44	33,05 (30,50 ; 36)
RDW (%)	14,87 $\pm$ 1,50	14,85 (12,1 ; 17,5)

Karakteristik pada penelitian ini didapatkan dari 30 orang penelitian jumlah pria sebanyak 17 orang (56,7%) dan jumlah wanita sebanyak 13 orang (43,3%) dan rentang usia subjek penelitian antara 15 tahun sampai dengan 57 tahun. Kadar TSH pada penelitian didapatkan meningkat pada 6 orang (20%) dan normal pada 24 orang (80%) dan dengan nilai rujukan kadar TSH 0,5 – 5 U/ml.<sup>16</sup> Pada penelitian tampak tanda hipotiroid yang ditandai peningkatan TSH sebanyak 20%. Peningkatan TSH pada penelitian ini serupa dengan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ww Tang dkk. Hipotiroidisme dapat terjadi lebih sering pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir (*end stage renal disease/ESRD*) daripada pada populasi umum.<sup>21</sup> PGK dengan dialisis, ada peningkatan prevalensi hipotiroidisme (terutama subklinis) dan kadar T3 yang signifikan.<sup>22</sup> Penelitian ini menunjukkan 80% pada keadaan normal, hal ini mencerminkan kompleksitas PGK dengan hemodialisis. Pasien PGK dengan hemodialisis mempunyai pengaruh kompensasi pada transportasi seluler hormon tiroid, yang membantu

mempertahankan keadaan eutiroid meskipun kadar hormon tiroid serum rendah.<sup>22</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan keragaman profil tiroid, hal ini mencerminkan kompleksitas PGK dengan hemodialisis.<sup>23,24</sup> Variasi kadar TSH pada penelitian ini, tentu saja dapat dikatakan keragaman kompensasi pada seluler hormon tiroid pasien yang tentu saja dipengaruhi oleh kompleksitas dari keadaan pasien itu sendiri. Diagnosis hipotiroid pada pasien uremik dapat dilihat dari peningkatan yang terus menerus progresif kadar TSH.<sup>21</sup> TSH lebih diandalkan dalam menentukan disfungsi tiroid pada pasien PGK daripada FT3 dan FT4.

**Tabel 2.** Persentase perubahan parameter eritrosit

Parameter	Nilai Rujukan		n	%
MCV (fl)	82 – 92 fl	Normal	24	80
		Meningkat	6	20
MCH (pg)	27 – 32 pg	Normal	26	86,67
		Meningkat	4	13,33
MCHC (%)	32 – 37 %	Normal	24	80
		Meningkat	6	20
RDW	11,6 – 14,8%	Normal	19	63,33
		Meningkat	11	36,67

Pada penelitian ini dapat dilihat MCV, MCV pasien dalam keadaan morfologi eritrosit yang normositik normokromik 27 orang (90%) dan 3 orang (10%) mikrositik. Pada Pasien PGK parameter hematologi tergantung pada beratnya gagal ginjal kronis.<sup>25</sup> Penelitian yang dilakukan oleh HW Radtke dkk., menunjukkan perkembangan anemia pada pasien pada berbagai tahap gagal ginjal kronis.<sup>26</sup> Kelainan parameter hematologi bergantung pada perkembangan insufisiensi ginjal sesuai dengan tahap gagal ginjal kronis itu sendiri.<sup>27,28</sup>

Hasil uji normalitas data kadar TSH dengan parameter eritrosit menggunakan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil penyebaran data tidak normal. Setelah dilakukan transformasi terhadap distribusi data rasio kadar TSH dengan parameter eritrosit dengan uji hubungan dengan uji *Spearman's*. Hasil uji analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan antara TSH dengan MCV ( $p=0,927$ ), MCH ( $p=0,958$ ), MCHC ( $p=0,990$ ) dan RDW ( $p=0,645$ ).

PGK dengan hemodialisis sering dihubungkan disfungsi hormon tiroid dapat mempengaruhi parameter eritrosit yang meliputi MCV, MCH, MCHC, dan RDW. Uji analisis data pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara TSH dan parameter eritrosit. Hal ini bisa disebabkan perbedaan jangka waktu pasien terdiagnosis sebagai PGK dan mulai mendapat terapi hemodialisis. Pada penelitian ini tidak memperhitungkan terapi lain yang diberikan seperti pemberian terapi EPO, terapi suplementasi zat besi, riwayat terakhir transfusi yang diberikan pada pasien, serta pemenuhan kebutuhan gizi pasien. Perbedaan keadaan ginjal pasien pada saat dilakukan pemeriksaan, akan mempengaruhi parameter eritrosit yang beragam.<sup>27-30</sup> Hal tersebut dapat mempengaruhi hasil dari hubungan TSH dengan parameter eritrosit.

## SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, penelitian kami menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara TSH dengan parameter eritrosit dan RDW. Penelitian ini bersifat *cross sectional* tanpa mengikuti perkembangan penyakit dan terapi masing masing subyek penelitian, lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh pada disfungsi tiroid dan parameter hematologi. Pemeriksaan ulang fungsi tiroid dalam jangka waktu tertentu diperlukan pada nilai TSH dan parameter hematologi secara rutin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. SA Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta. EGC. 2006;6:867–75
2. Steven LA. Assessing Kydney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. The New England Journal of Medicine, 2006;354:2473–83
3. Juanita. Gagal Ginjal Kronik. Diunduh dari : <http://www.sinarharapan.co.id>
4. ISupandiman. Anemia pada Gagal Ginjal Kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. Balai Penerbit FK-UI. 2001;3:509–11
5. Susalit. Penyakit Ginjal Kronik dan Glomerulopati: Aspek Klinik dan Patologi Ginjal, Pengelolaan Hipertensi Saat Ini. Jakarta. PERNEFRI. 2003:1–8.
6. K Suwitra. Penyakit Ginjal Kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. Balai Penerbit FK-UI. 2007;3:1035–52
7. LM Wilson. Anatomi dan Fisiologi Ginjal dan Saluran Kemih. Jakarta. EGC. 2003;6:865–965
8. Situasi penyakit Ginjal Kronis. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id>



9. Silviani Dewi, Adityawarman, Dwianasari Lieza. Hubungan Lama Periode Hemodialisis dengan status albumin penderita gagal ginjal kronik di unit hemodialisis RSUD.Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto. *Mandala of Health*.Purwokerto. 2011;5:2.
10. D Aulia. Naskah lengkap Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2002. Jakarta. Bagian Patologi Klinik FK-UI. 2002:23–30
11. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Diunduh dari: <http://www.kidney-international.org> pada 4 Agustus 2017
12. SJ McPhee, Ganong WF. *Renal Disease*. New York. Lange Medical Book. 2006;5: 469–73
13. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Kapita Selekt Hematologi*.Jakarta. EGC. 2013; 12–38
14. Sari M I. Hormon tiroid. 2007. Diunduh dari: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/1926/1/09E01868.pdf> pada 10 Agustus 2017
15. Dorgalaleh A , Mahmoodi M ,Varmaghani B, Kiani node F, Saeedi K, *et al*. Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indice. *Iranian Journal Of Pedistic Hematology Oncology*. 2013;3(2):737
16. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York. Lange Medical books. 2004;7:499–549
17. Golde DW, Bersch N, Chopra IJ, et al. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *British Journal of Haematoly*.1977;37(2):173–7.
18. Mohamedali M, Maddika SR, Vyas A, Iyer V,Cheriyath P. Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*. 2014;6
19. Djokomeljanto. *Buku Ajar Tiroidologi klinik*. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2007:295–318
20. Suhartono T, Pemayun DG, Nugroho HK.Naskah lengkap kursus tiroid PERKENI Joglosemar. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2008:11–26
21. WW tang,Kaptein EM, Massry SG. Diagnosis of hypothyroidism in patients with end-stage renal disease. *American Journal Of Nephrology*. 1987;7(3):192–7
22. Gopal, Anjali Mohapatra. Interactions between thyroid disorders and kidney disease.*Indian Jounal Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(2):204–213
23. Malik, Arif S. Evaluation of Thyroid Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Iraqi Journal of Medical Sciences*. 2011;9(2).
24. Alsaran khalid, Alaa Sabry, Hosamuddin Alshahhat, *et al*. Free thyroxine, free triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone before and after hemodialysis in Saudi patients with end-stage renal disease: Is there any difference?. *Saudi Journal of kidney diseases and transplantation*. 2011;9:17–21
25. Suresh M. , Mallikarjuna reddy N, Sharan B Singh M, Hari Krishna Bandi, Shravya keethi G. Hematological Changes in Chronic Renal Failure. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2012;2:9
26. Ahmad Ismatullah, Ahmad. *Manajemen Terapi Anemia pada Pasien Gagal Ginjal Kronik*. Diunduh dari : <http://jukuunila.com/wp-content/uploads/2015/12/AHMAD-ISMATULLAH.pdf>
27. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Haematology/Oncology Clinics Of North America*. 1987;1(2):229–60
28. Akbar Dorgalaleh, Mohammad Mahmudi, Shadi Tabibian, Zahra Kashani Khatib. Anemia and Thrombocytopenia in Acute and Chronic Renal Failure. *International journal of haematology - oncology and stem cell research*. 2013;7(4):34–39
29. Swaminathan, S. Rajesh, S. Avudaiappan. A Study of Thyroid Function Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15:7–15
30. *Metabolisme Zat Gizi, Interaksi Obat dan Makanan pada Penyakit Ginjal Kronik*. Diunduh dari : [https://www.researchgate.net/publication/316618206\\_Metabolisme\\_Zat\\_Gizi\\_Interaksi\\_Obat\\_dan\\_Makanan\\_pada\\_Penyakit\\_Ginjal\\_Kronik](https://www.researchgate.net/publication/316618206_Metabolisme_Zat_Gizi_Interaksi_Obat_dan_Makanan_pada_Penyakit_Ginjal_Kronik).

